



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 248 593 A1

4(51) C 07 D 495/04

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 272 506 0

(22) 11.01.85

(44) 12.08.87

(71) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD  
(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Baumgartner, Angela, Dipl.-Pharm.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$ ,  $R^2$  = alkyl,  $R^3$  = H, alkyl, phenyl,  $R^4$  = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel II, worin  $R^1$ ,  $R^2$  = alkyl,  $R^3$  = H, alkyl, phenyl bedeuten, 4-basischsubstituierte Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Phosphoroxidchlorid, wobei die anfallenden 4-Chloridivate der allgemeinen Formel III anschließend mit einem primären Amin in einem polar protischen organischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

**Patentanspruch:**

Verfahren zur Herstellung von Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-yl-carbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin  $R^1, R^2$  = alkyl,

$R^3$  = H, alkyl, phenyl,

$R^4$  = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/-pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel II, worin  $R^1, R^2$  und  $R^3$  obige Bedeutung besitzen, mit Phosphoroxidchlorid zu 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel III, worin  $R^1, R^2$  und  $R^3$  obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und anschließend diese 4-Chlorderivate mit primären Aminen zur Reaktion gebracht werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-yl-carbonsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin  $R^1, R^2$  = alkyl,

$R^3$  = H, alkyl, phenyl,

$R^4$  = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl

bedeuten.

Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Bekannt sind bisher lediglich die 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidine der allgemeinen Formel II. Eine weitere Derivatisierung derartiger Strukturen ist bisher noch nicht vorgenommen worden.

**Ziel der Erfindung**

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 4-basischsubstituierte Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

**Darlegung des Wesens der Erfindung**

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 4-basischsubstituierten Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I,

worin  $R^1, R^2$  = alkyl,

$R^3$  = H, alkyl, phenyl,

$R^4$  = alkyl, phenyl, subst. phenyl, aralkyl

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-substituierte 3,4-Dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel II, worin  $R^1, R^2$  = alkyl,

$R^3$  = H, alkyl, phenyl,

bedeuten,

mit Phosphoroxidchlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin in der Siedehitze zu den 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureestern umgesetzt werden. Diese 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel III,

worin  $R^1, R^2$  = alkyl,

$R^3$  = H, alkyl, phenyl,

bedeuten,

werden mit einem primären Amin in einem polar protischen organischen Lösungsmittel in der Siedehitze umgesetzt. Unter diesen Bedingungen wird lediglich das Chloratom in 4-Position gegen eine Aminogruppe ausgetauscht, wobei die 4-aminosubstituierten

BEST AVAILABLE COPY

Thieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> obige Bedeutung besitzen, gebildet werden.

Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte erfolgt in an sich bekannter Weise.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachfolgend an zwei Ausführungsbeispielen erklärt werden:

##### Beispiel 1

4-Chlor-5-methylthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (256,7)

0,015 mol 5-Methyl-3,4-dihydro-4-oxothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester, 9 ml Phosphoroxidchlorid und 0,75 ml N,N-Dimethylanilin werden 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig in eine Eis-Wasser-Mischung eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser suspendiert und mit gesättigter Natriumkarbonatlösung neutralisiert. Nach dem Absaugen kristallisiert man aus Ethanol um.

Schmelzpunkt: 115–117°C, Ausbeute: 75%

Analog wird hergestellt:

4-Chlor-2,5-dimethylthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester,

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (270,7)

Schmelzpunkt: 183–185,5°C, Ausbeute: 69%

4-Chlor-5-methyl-2-phenylthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester,

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, (332,8)

Schmelzpunkt: 149–152°C, Ausbeute: 86%

##### Beispiel 2

4-Aminothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester,

0,005 mol 4-Chlorthieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester werden mit 0,01 mol eines primären Amins in 18 ml Ethanol 4–8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittelvolumen im Vakuum auf 5 ml vermindert. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel (Methanol = a, Ethanol = b, Essigsäureethylester = c) umkristallisiert.

Nach dieser allgemeinen Vorschrift werden die in nachfolgender Tabelle zusammengefaßten Verbindungen hergestellt:

#### Tabelle

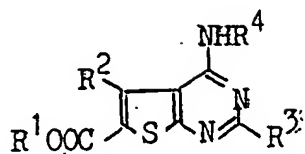
4-Aminothieno/2,3-d/pyrimidin-6-ylcarbonsäureethylester

(gemäß Formel I mit R<sup>1</sup> = ethyl, R<sup>2</sup> = methyl)

R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Summenformel	Molmasse	Schmelzpunkt (umkrist. aus)	Ausbeute (%)
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	313,4	165,5–167,5 (b)	60
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -m-CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	327,4	166–169 (b)	55
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -o-OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	343,4	158–160,5 (c)	58
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -m-OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	343,4	138–140 (a)	82
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	343,4	154–155,5 (b)	85
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -o-Cl	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	347,8	159–162 (b)	84
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -m-Cl	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	347,8	192–195 (b)	58
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	347,8	166–169 (b)	77
H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-F	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	331,4	212,5–216 (b)	45
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	357,4	157,5–159,5 (b)	73
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -m-Cl	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	361,9	140–142 (b)	89
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	389,5	179,5–182 (b)	25
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -m-OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	419,5	143–145 (b)	82
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -m-Cl	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	423,9	149–154 (b)	41
✓ H	CH <sub>2</sub> -α-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	317,4	117–119,5 (b)	64
H	C <sub>6</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	349,5	75–80 (a)	55

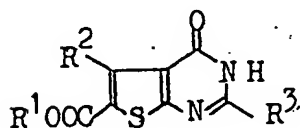
BEST AVAILABLE COPY

Formelblatt



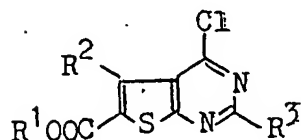
Formel I

$R^1, R^2$  = alkyl,  
 $R^3$  = H, alkyl, phenyl,  
 $R^4$  = alkyl, phenyl,  
 subst. phenyl,  
 aralkyl



Formel II

$R^1, R^2$  = alkyl,  
 $R^3$  = H, alkyl, phenyl



Formel III

$R^1, R^2$  = alkyl,  
 $R^3$  = H, alkyl, phenyl